

51

Int. Cl. 2:

C 07 J 3-00

A 61 K 31-56

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

EINGEGANGEN

6. Juli 1982

Patentanwälte Diehl & Krossig

DT 2538595 A1

11

Offenlegungsschrift 25 38 595

21

Aktenzeichen: P 25 38 595.9

22

Anmeldetag: 29. 8. 75

43

Offenlegungstag: 11. 3. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

30. 8. 74 Großbritannien 38090-74

54

Bezeichnung: Steroidverbindungen

71

Anmelder: Glaxo Laboratories Ltd., Greenford, Middlesex (Großbritannien)

74

Vertreter: Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;
Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder: Phillips, Gordon Hanley, Wembley, Middlesex;
Bain, Brian MacDonald, Chalfont St. Peter,
Buckinghamshire (Großbritannien)

DT 2538595 A1

2538595

TELEFON: SAMMEL-NR. 22 53 41

TELEX 529979

TELEGRAMME: ZUMPAT

POSTSCHECKKONTO:

MÜNCHEN 91139-809, BLZ 70010080

BANKKONTO: BANKHAUS H. AUFHÄUSER

KTO.-NR. 397997, BLZ 70030600

8 MÜNCHEN 2.
BRÄUHAUSSTRASSE 4

12/Pi

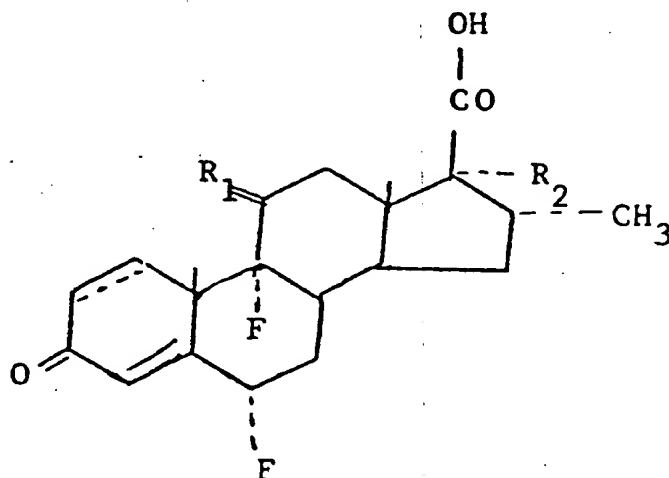
Cortisone 200

GLAXO LABORATORIES LIMITED,
Greenford, Middlesex / England
=====

Steroidverbindungen
=====

Die vorliegende Erfindung betrifft neue antiinflammatorische Steroide der Androstanreihen.

In der US-Patentschrift 3 636 010 ist in breiter Form eine Klasse von Androstansteroiden der allgemeinen Formel



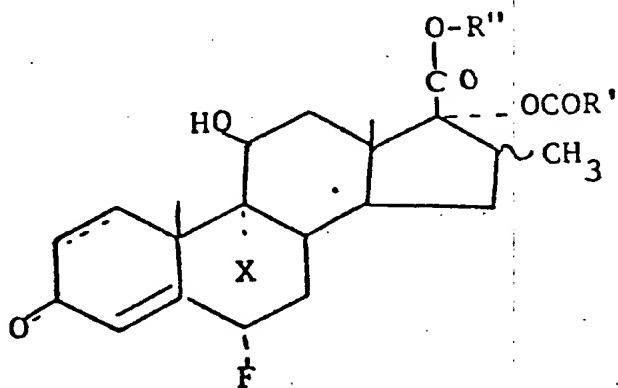
(worin R₁ entweder eine β -Hydroxygruppe zusammen mit einem Wasserstoffatom oder eine Oxogruppe darstellt, R₂ ein Wasserstoffatom oder eine freie oder veresterte Hydroxygruppe bedeutet und --- eine Einfach-oder Doppelbindung darstellt) zusammen-

609811/0993

men mit Carbonsäuremetallsalzen und -estern davon beschrieben. In dieser Patentschrift wird beschrieben, daß diese Steroide eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung sowie eine starke thymolytische Wirkung nach systemischer Verabreichung aufweisen. Nach dieser Patentschrift ist der $\Delta^{1,4}$ -16 α -Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-3-oxo-androstadien-17 β -carbonsäuremethyl-ester die bevorzugte Verbindung, auf Grund seiner guten antiinflammatorischen Wirksamkeit. Es sei festgestellt, daß diese Verbindung eine 17 α -Hydroxyverbindung ist und daß die restlichen Verbindungen, die in dieser Patentschrift einschließlich den Beispielen speziell beschrieben sind, in gleicher Weise eine freie Hydroxylgruppe in der 17 α -Stellung aufweisen. In dieser Patentschrift werden keine Androstanverbindungen der vorstehenden allgemeinen Formel speziell beschrieben, die eine veresterte Hydroxylgruppe in der 17 α -Stellung besitzen.

Es wurde nun gefunden, daß eine enge Klasse neuer Androstanverbindungen, von denen einige unter die vorstehende allgemeine Formel fallen, mit bestimmten Estergruppen (wie im Nachfolgenden definiert) in der 17 α -Stellung im Vergleich mit den in der vorstehend genannten Patentschrift beschriebenen 17 α -Hydroxyverbindungen eine wesentlich überlegene antiinflammatorische Wirksamkeit, insbesondere bei topischer Verabreichung aufweisen. Es wurde ferner gefunden, daß die vorstehend erwähnte neue Klasse von Androstanverbindungen im allgemeinen ein gutes Verhältnis von topischer antiinflammatorischer Aktivität zur unerwünschten Glucocorticoidaktivität, wie beispielsweise im Thymus-Involutionstest der Maus gemessen, aufweist.

Die neue Klasse von Androstanverbindungen kann durch die allgemeine Formel



I

dargestellt werden, worin X ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellt, R' eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder iso-Propylgruppe bedeutet, R'' eine Methyl-, Chlormethyl-, Fluormethyl-, Brommethyl- oder 2-Fluoräthylgruppe darstellt und eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet. In der vorstehenden Formel I stellt R' vorzugsweise eine Äthylgruppe dar. R'' stellt vorzugsweise eine Methyl-, Chlormethyl- oder Fluormethylgruppe dar.

Bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung sind aufgrund ihrer großen topischen antiinflammatorischen Wirksamkeit Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat und Fluormethyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androst-4-en-17 β -carboxylat.

Die vorstehend beschriebenen neuen Verbindungen können auf mehreren Wegen hergestellt werden, beispielsweise aus entsprechenden 6 α -Fluorverbindungen oder durch Einbringen eines Fluorsubstituenten in entsprechende 6-unsubstituierte Verbindungen.

So können beispielsweise die neuen Verbindungen durch Verestern einer entsprechenden 17 α -Acyloxy-17 β -carbonsäure (oder eines funktionellen Äquivalents davon) oder eines 17 α -Hydroxy-17 β -carboxylats zur Erzielung der gewünschten Verbindung hergestellt werden.

So können die Ausgangs-17 α -Acyloxy-17 β -carbonsäureverbindungen der allgemeinen Formel I verestert werden zur Schaffung von erfindungsgemäßen 17 β -Carboxylateestern. Beispielsweise kann zur Herstellung eines Methylesters die 17 β -Carbonsäure mit Diazomethan umgesetzt werden, wobei die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittelmedium, z. B. Äther, Tetrahydrofuran oder Methanol und bei einer niedrigen Temperatur, vorzugsweise bei -5 bis +30°C durchgeführt wird. Alternativ kann die 17 β -Carbonsäure mit O-Methyl-N,N'-dicyclohexylisoharnstoff, vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Äthylacetat und vorteilhaft bei einer Temperatur von 25 bis 100°C, umgesetzt werden. Alternativ kann ein Salz der Ausgangs-17 β -Carbonsäure, beispielsweise ein Alkalimetall- z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalz, oder ein quaternäres Ammoniumsalz, z. B. Triäthylammonium- oder Tetrabutylammoniumsalz, mit einem Methylierungsmittel, beispielsweise einem Methylhalogenid, z. B. dem Jodid, oder einer Sulfonyloxyverbindung einschließlich Dimethylsulfat, vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittelmedium, wie einem Keton, z. B. Aceton oder Methyläthylketon oder einem Amidlösungsmittel, z. B. Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid, zweckmäßig bei einer Temperatur im Bereich von 15 bis 100°C umgesetzt werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R" eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Brommethyl- oder 2-Fluoräthylgruppe darstellt, kann die Veresterung der 17 β -Carboxylgruppe in analoger Weise wie vorstehend für die Herstellung der Methylester beschrieben, durchgeführt werden. So können beispielsweise derartige Ester durch Umsetzung eines Salzes der Ausgangs-17 β -Carbonsäure mit einer Verbindung R"Y hergestellt werden, worin Y ein geeigneter ersetzbarer bzw. verschiebbarer Substituent, z. B. ein Halogenatom, vorzugsweise Jod ist. Diese Methode ist insbesondere anwendbar auf die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R" eine Chlormethylgruppe darstellt, wobei in diesem Falle die Halogenverbindung das Jodchlormethan ist.

Das bei diesem Verfahren verwendete Salz der Ausgangs-17 β -Carbonsäure kann eines der vorstehend in Beziehung auf die Herstellung von Methyl-17 β -carboxylatverbindungen gemäß der Erfindung speziell erwähnten sein.

Alternativ können die Ausgangs-17 α -Hydroxy-17 β -carboxylate, die Verbindungen der Formel I entsprechen, der Veresterung der 17 α -Hydroxylgruppe unterzogen werden. Solche 17 α -Hydroxy-17 β -carboxylate können durch Verestern der entsprechenden 17 α -Hydroxy-17 β -carbonsäuren nach den vorstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Veresterung der 17 α -Hydroxygruppe bei der Herstellung der neuen Androstanverbindungen kann, falls gewünscht, nach üblichen Techniken vorgenommen werden, z. B. durch Umsetzung der Ausgangs-17 α -Hydroxyverbindung mit einem gemischten Anhydrid der erforderlichen Carbonsäure, das beispielsweise in situ durch Umsetzung der Carbonsäure mit einem geeigneten Anhydrid, wie Trifluoressigsäureanhydrid, hergestellt werden kann, vorzugsweise in Anwesenheit eines sauren Katalysators, z. B. von p-Toluolsulfonsäure oder Sulfosalicylsäure. Alternativ kann das gemischte Anhydrid in situ durch Reaktion eines symmetrischen Anhydrids der erforderlichen Säure mit einer weiteren geeigneten Säure, z. B. Trifluoressigsäure, erzeugt werden.

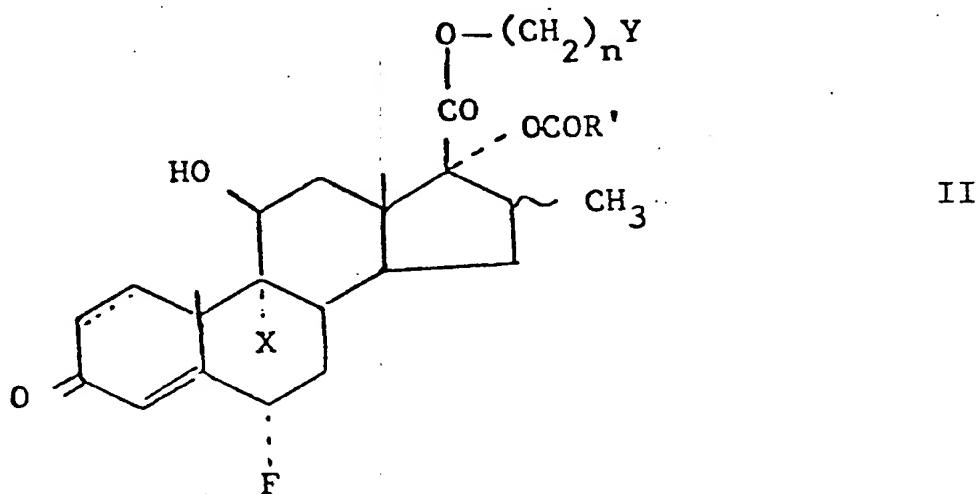
Die Umsetzung wird vorteilhaft in einem organischen Lösungsmedium, wie Benzol, Methylenchlorid durchgeführt, oder wird ein Überschuß der Carbonsäure verwendet, und die Reaktion wird zweckmäßig bei einer Temperatur von 20 bis 100°C durchgeführt.

Alternativ kann die 17 α -Hydroxygruppe durch Umsetzung der Ausgangs-17 α -Hydroxyverbindung mit dem geeigneten Säureanhydrid oder Säurechlorid, falls gewünscht, in Anwesenheit von nicht-Hydroxylgruppenhaltigen Lösungsmitteln, z. B. Chloroform, Methylenchlorid oder Benzol und vorzugsweise in Anwesenheit eines starken Säurekatalysators, z. B. Perchlorsäure, p-Toluol-

sulfonsäure oder eines stark sauren Kationenaustauscherharzes, z. B. Amberlite IR 120, verestert werden, wobei die Umsetzung zweckmäßig bei einer Temperatur von 25 bis 100°C durchgeführt wird.

Zur Herstellung der 17 α -Ester der 17 β -Carbonsäuren, die bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können, ist es häufig bevorzugt, die Ausgangs-17 α -Hydroxy-17 β -carbonsäure mit dem geeigneten Carbonsäureanhydrid, falls gewünscht in Anwesenheit einer Base, wie Kaliumcarbonat, zu behandeln. Jegliches gebildete gemischte Anhydrid kann unter sauren (z. B. wäßrige Essigsäure) oder basischen (z. B. wäßriges Pyridin oder Diäthylamin/Aceton) Bedingungen solvolysiert werden. Alternativ kann die Ausgangs-17 α -Hydroxy-17 β -carbonsäure mit dem geeigneten Carbonsäurechlorid, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z. B. Methylenchlorid und vorteilhaft in Anwesenheit einer Base, wie Triäthylamin, vorzugsweise bei einer niedrigen Temperatur, z. B. 0°C, behandelt werden.

Verbindungen der Formel I, worin R" eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Brommethyl- oder 2-Fluoräthylgruppe darstellt, können auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



(worin X, R' und wie vorstehend definiert sind und n die

Bedeutung von 1 oder 2 hat und Y einen ersetzbaren Substituenten darstellt) mit einer Verbindung, die dazu dient, die Gruppe Y durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom zu ersetzen, wenn n die Bedeutung von 1 hat, oder durch ein Fluoratom, wenn n die Bedeutung von 2 hat, hergestellt werden. Y kann so beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatom sein.

In Übereinstimmung mit dem zuletzt erwähnten Verfahren können Fluormethyl- oder 2-Fluoräthyl-17 β -carboxylatverbindungen der Formel I aus den entsprechenden Chlor-, Brom- oder Jodmethyl- oder -äthylverbindungen durch Umsetzung mit einem geeigneten Fluorid, z. B. Silbermonofluorid oder Silberdifluorid, zweckmäßig in einem Lösungsmittel, beispielsweise Acetonitril, hergestellt werden.

Die neuen 2-Fluoräthyl-17 β -carboxylatverbindungen der Formel I können auch aus einer entsprechende Sulfonyloxyäthyl-, z. B. Mesyloxyäthylverbindung der Formel II durch Umsetzung mit einem geeigneten Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder quaternären Ammoniumfluorid, zweckmäßig in einem Lösungsmittelmedium, z. B. Aceton, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoramid oder Äthanol hergestellt werden. Die Sulfonyloxyäthylverbindung kann aus einer entsprechenden 2-Hydroxyäthylverbindung, die beispielsweise durch Reaktion eines 17 β -Carbonsäuresalzes mit einem entsprechenden Halogenhydrid erhalten wurde, hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II, sowie die vorstehend erwähnten Ausgangs-17 β -Carbonsäuren können beispielsweise nach den allgemeinen Verfahrensweisen, beschrieben in den belgischen Patentschriften 778 285 und 802 481, hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Δ^4 -Verbindungen können zweckmäßig durch partielle Reduktion der entsprechenden $\Delta^{1,4}$ -Verbindung, beispielsweise durch Hydrieren unter Anwendung eines Palladiumkatalysators, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, z. B. Äthylacetat, oder durch homogene Hydrierung unter Anwendung

von beispielsweise Tris-(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid, zweckmäßig in einem Lösungsmittel, wie Benzol, oder durch Austauschhydrierung unter Anwendung von beispielsweise Cyclohexen in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators in einem Lösungsmittel, z. B. Äthanol, vorzugsweise unter Rückfluß, hergestellt werden. Die Reduktion kann an einem Halogenalkylester, falls dieser bei einer derartigen Reaktion ausreichend stabil ist, oder in einer früheren Stufe durchgeführt werden.

Die neuen Verbindungen können auch wie vorstehend angezeigt, aus den entsprechenden 6-unsubstituierten Verbindungen hergestellt werden, z. B. durch Herstellung eines entsprechenden 3-Enolesters oder -äthers, gefolgt von der Reaktion mit einem elektrophilen Fluorierungsmittel, wie Perchlorylfluorid und anschließende Hydrolyse zur Bildung der entsprechenden 6 β -Fluorverbindung. Ist keine 1,2-Doppelbindung vorhanden, so bewirkt die Behandlung mit einer starken Säure, wie Chlorwasserstoff oder bevorzugter Bromwasserstoff die Epimerisierung zur Bildung der gewünschten 6 α -Fluorverbindung. Die Epimerisierung wird vorzugsweise in einem nicht-wäßrigen Lösungsmittelmedium durchgeführt, wobei Dioxan besonders bevorzugt ist. Andere Lösungsmittel, die verwendet werden können, umfassen Tetrahydrofuran, Esterlösungsmittel, wie Äthylacetat, Ketonlösungsmittel und Amidlösungsmittel, wie Dimethylacetamid oder Dimethylformamid. Die Epimerisierung wird vorteilhaft auch in Anwesenheit einer Carbonsäure, wie Essigsäure, durchgeführt, insbesondere wenn Bromwasserstoff verwendet wird. Im Falle von $\Delta^{1,4}$ -Verbindungen ist es notwendig, die

1,2-Doppelbindung zu hydrieren, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, die Epimerisierung und Wiedereinführung der 1,2-Doppelbindung durch Dehydrieren, normalerweise unter neutralen oder mild sauren Bedingungen zu bewirken, z. B. unter Anwendung von Dichlordicyanochinon oder Chloranil. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion umfassen Kohlenwasserstofflösungsmittel, z. B. Benzol, Ester, z. B. Äthylacetat und Ätherlösungsmittel, z. B. Dioxan.

Wie dem Fachmann bekannt ist, kann es häufig zweckmäßig sein,

die gewünschten Substituenten in den 17 α - und 17 β -Stellungen an einer Zwischenstufe bei der Herstellung der gewünschten Verbindung zu entwickeln bzw. einzuführen, wobei ein oder mehrere andere Substituenten (oder Unsättigungen) in einer späteren Stufe eingebracht werden. Beispiele, wo die gewünschten Substituenten vor der endgültigen Ausarbeitung des Rests des gewünschten Androstanmoleküls eingearbeitet werden, umfassen beispielsweise die Herstellung von $\Delta^{9(11)}$ - oder Ring A-gesättigten Verbindungen mit den gewünschten 17 α -Acyloxy- und 17 β -Carboxylatestergruppen, wonach die Ausarbeitung der Ringe A, B und C in üblicher Weise durchgeführt wird.

Es werden auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Anwendung in der antiinflammatorischen Therapie geschaffen, die mindestens eine Androstanverbindung der Formel I (wie vorstehend definiert) zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Excipienten umfassen. Derartige Zusammensetzungen können in zur topischen oder inneren Verabreichung angepaßten Formen vorliegen.

Die aktiven Androstanverbindungen können zu Präparaten, die zur topischen Anwendung geeignet sind, mit Hilfe eines topischen Vehikels formuliert werden. Beispiele für verschiedene Arten von Präparaten zur topischen Verabreichung umfassen Salben, Lotionen, Cremen, Puder, Tropfen (z. B. Augen- oder Ohrtropfen), Sprays (z. B. für die Nase oder den Rachen bzw. Schlund), Suppositorien, Verhauungsklistiere, kaubare oder lutschbare Tabletten der Pellets (z. B. zur Behandlung von aphtösen Ulcera bzw. Geschwüren) und Aerosole.

Der Anteil der aktiven Androstanverbindung in den erfindungsgemäßen topischen Zusammensetzungen hängt von der genauen Art der Formulierungen ab, die hergestellt werden sollen und liegt im allgemeinen im Bereich von 0,0001 bis 5,0 Gewichtsprozent. Im allgemeinen jedoch liegt bei den meisten Präparaten der verwendete Anteil im Bereich von 0,001 bis 0,5 % und vorzugsweise

von 0,01 bis 0,25 %.

Zur inneren Verabreichung können die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur oralen, parenteralen oder rectalen Verabreichung formuliert werden. Zur oralen Verabreichung können Sirups, Elexiere, Pulver und Granulate verwendet werden, die in üblicher Weise formuliert werden können. Dosiseinheitsformen sind jedoch wie nachstehend beschrieben, bevorzugt.

Zur parenteralen Verabreichung können die Verbindungen in sterilen wäßrigen oder öligen Vehikeln prasentiert werden; geeignete ölige Vehikel umfassen Arachisöl, Olivenöl usw.

Bevorzugte Formen für Präparate zur inneren Verabreichung sind Dosiseinheitsformen, d. h. Präparate in Einheitsform, wobei jede Einheit die gewünschte Dosis des aktiven Steroids enthält. Solche Dosiseinheitsformen enthalten von 0,05 bis 2,0 mg, vorzugsweise 0,25 bis 1,0 mg des aktiven Steroids. Zur oralen Verabreichung umfassen geeignete Dosiseinheitsformen Tabletten, überzogenen Tabletten bzw. Dragees und Kapseln. Zur parenteralen Verabreichung umfassen Dosiseinheitsformen verschlossene Ampullen oder Fläschchen, die jeweils die gewünschte Dosis des Steroids enthalten. Suppositorien, die beispielsweise mit üblichen im Handel erhältlichen Suppositoriengrundlagen hergestellt werden, schaffen eine Dosiseinheitsform zur rectalen Verabreichung. Sterile Tabletten- oder Pelletimplantate können auch verwendet werden, z. B. wenn eine langsame systemische Absorption gewünscht wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können im allgemeinen durch innere Verabreichung in Fällen gegeben werden, wo eine systemische adreno-corticale Therapie angezeigt ist.

Allgemein können Präparate zur inneren Verabreichung 0,01 bis 5,0 % des aktiven Bestandteils, je nach der Art des jeweiligen Präparats enthalten. Die tägliche Dosis kann von 0,5 bis 10,0 mg,

je nach dem zu behandelnden Zustand und der Dauer der gewünschten Behandlung variieren.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. In den Beispielen und Herstellungsverfahren wurden die Ultraviolett-spektren in Äthanol aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die präparative Dünnschichtchromatographie (PLC) wurde an Siliciumdioxidgeel durchgeführt. Nach der PLC wurden die Produkte durch Eluieren mit Äthylacetat isoliert.

Beispiel 1

Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat

Eine Suspension von 394 mg Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat in 3,9 ml Propionsäure wurde bei Raumtemperatur mit 0,78 ml Trifluoressigsäureanhydrid und 0,08 ml Toluol-p-sulfonsäure (eine trockene Chloroformlösung mit einer Konzentration von 0,12 g pro ml) behandelt. Die resultierende Lösung wurde 30 Minuten bei 75 bis 80°C gerührt und anschließend langsam zu einer gerührten Lösung von etwa 250 ml 3-prozentigem wässrigem Natriumbicarbonat gefügt. Das Produkt wurde in Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum getrocknet, wobei man 466 mg eines fast weißen Feststoffs erhielt, der durch präparative Dünnschichtchromatographie (an Siliciumdioxidgeel, Entwicklung der Platten 3 x in Chloroform) gereinigt wurde. Ein Teil von 156 mg des gesamten gereinigten Materials, 356 mg) wurde 2 x aus Methanol umkristallisiert, wobei man 119 mg der Titelverbindung als weiße hexagonale Platten vom F 267 bis 269°C (unter Zersetzung) erhielt; $[\alpha]_D +9^\circ$ (c 1,0 Dioxan), λ_{\max} 236 nm (ϵ 16800).

Beispiel 2Chlormethyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carboxylat

(a) Eine Lösung von 0,848 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregn-4-en-3,20-dion in 10 ml Tetrahydrofuran wurde mit einer Lösung von 0,682 g Perjodsäure (H₅IO₆) in 3 ml Wasser versetzt. Nach dem 2-stündigem Rühren wurden 10 ml Wasser zugesetzt und die Lösung wurde im Vakuum konzentriert. Es wurden 40 ml Wasser zugefügt und das Produkt (ein Öl) wurde in Äthylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei man 0,866 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -carbonsäure als Schaum (Äthylacetatsolvat etwa 1 Mol) erhielt.

(b) Eine gerührte Suspension von 0,828 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -carbonsäure (etwa 1 Mol, Äthylacetatsolvat) in 22 ml destilliertem Methylenchlorid wurden auf 0°C gekühlt und mit 0,96 ml destilliertem Triäthylamin und anschließend mit 0,63 ml Propionylchlorid unter tropfenweisem Zusatz behandelt. Nach 80-minütigem Rühren bei etwa 0°C wurden 15 ml Methylenchlorid zugefügt und die Lösung wurde mit wäßrigem Natriumbicarbonat, 1n-Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft, wobei man das gemischte Anhydrid-Zwischenprodukt als Schaum erhielt (1,02 g). Der Schaum wurde in 33 ml Aceton gelöst und mit 0,75 ml Diäthylamin behandelt. Nach 85-minütigem Rühren wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst. Die Mischung wurde mit Äthylacetat gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit 2n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert und das Produkt wurde in Äthylacetat extrahiert.

Die vereinten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei man 0,803 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carbonsäure

als einen solvatisierten (Äthylacetat) Schaum erhielt; λ_{\max} 234 nm (ϵ 14990).

(c) Eine Suspension von 0,754 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carbonsäure in 4 ml Methanol wurde mit 0,9 ml 2m-Natriumhydroxyd in Methanol unter Bildung einer Lösung vom pH-Wert 10 behandelt. 100 ml Äther wurden zugesetzt und die Mischung wurde anschließend 2 Stunden gekühlt. Der Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt, gut mit Äther gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet, wobei man 0,379 g des Natriumsalzes der vorstehenden 17 β -Carbonsäure erhielt. Die Filtrate wurden verdampft, mit 50 ml Äther trituriert und der Feststoff durch Filtrieren gewonnen, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man weiteres Natrium Salz (0,336 g) erhielt.

0,714 g des Natriumsalzes wurden langsam zu einer gerührten Lösung von 0,53 ml frisch destilliertem (Kp 108°C) Chlorjodmethan in 1,8 ml Hexamethylphosphoramid gefügt. Weitere 1,8 ml Hexamethylphosphoramid wurden zugesetzt nachdem etwa die Hälfte des Natriumsalzes zugesetzt waren, da sich eine plötzliche gelartige Ausfällung bildete. Es wurde weiter gerührt und das Steroid wurde weiter zugefügt. Nach 3 Stunden wurde die Mischung mit 100 ml Äthylacetat verdünnt und mit Wasser, 5-prozentiger wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und unter Bildung von 0,713 g eines Schaums verdampft. Die präparative Dünnschichtchromatographie (Chloroform-Aceton 40 : 1) ergab 2 Produkte. Der Hauptanteil, die polarere Komponente war ein Schaum (472 mg); ein Teil wurde 2 x aus Aceton umkristallisiert, wobei man 98 mg des Titel-Chlormethyläthers als solvatisierte (Aceton) farblose Kristalle vom F = 183 bis 184°C erhielt; $[\alpha]_D^{25} +48,4^\circ$ (c 0,135, Dioxan), λ_{\max} 233 nm (ϵ 16570).

Beispiel 3Fluormethyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carboxylat

Eine Lösung von 0,368 g Chlormethyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androst-4-en-17 β -carboxylat in 5,5 ml trockenem Acetonitril wurde mit 0,648 g Silberfluorid in der Dunkelheit gerührt. Nach 7 Tagen wurde die Mischung durch Kieselgur filtriert, das anschließend mit 200 ml Äthylacetat gewaschen wurde. Die vereinten Filtrate wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zu 354 mg eines Schaumes verdampft. Die präparative Dünnschichtchromatographie (Chloroform) und 2 malige Kristallisation aus Aceton/Äther ergaben 177 mg der solvatisierten (Äther) Titelverbindung vom F = 183 bis 184°C; $[\alpha]_D^{20} +57,6^\circ$ (c 0,11, Dioxan), λ_{\max} 233,5 nm (ϵ 15670).

Beispiel 4Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carboxylat

(a) Eine Lösung von 3,970 g 6 β ,9 α -Difluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion in 40 ml Tetrahydrofuran wurde mit einer Lösung von 3,307 g Perjodsäure (H₅IO₆) in 10 ml Wasser behandelt. Nach 1 1/2-stündigem Rühren wurde die Lösung mit 100 ml 5-prozentiger wäßriger Natriumbicarbonatlösung verdünnt und anschließend im Vakuum auf etwa 100 ml konzentriert. Die Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen, anschließend mit 2n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert und 45 Minuten gerührt. Das Produkt wurde durch Filtrieren gesammelt, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 3,509 g 6 β ,9 α -Difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure erhielt.

(b) Eine gerührte Lösung von 3,443 g 6 β ,9 α -Difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure in 90 ml trockenem destilliertem Methylenchlorid und 3,03 ml

destilliertem Triäthylamin wurde auf 0°C gekühlt und mit 1,93 ml Propionylchlorid behandelt. Nach 40-minütigem Rühren bei etwa 0°C wurden 60 ml Methylenchlorid zugesetzt und die Lösung wurde mit 3-prozentiger wäßriger Natriumbicarbonatlösung, 1n-Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei man das gemischte Anhydrid-Zwischenprodukt in Form eines Schaums (4,913 g) erhielt. Der Schaum wurde in 75 ml Aceton gelöst und mit 3,1 ml Diäthylamin behandelt. Nach 50-minütigem Rühren wurde die Suspension im Vakuum konzentriert und in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 2n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 3 angesäuert und das Produkt wurde in Äthylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zu 4,637 g eines Schaums verdampft. Durch Kristallisieren aus Äthylacetat erhielt man 2,553 g 6 β ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure. Ein Teil von 92 mg wurde weiter aus Äthylacetat kristallisiert, wobei man eine analytische Probe als solvatisierte (Äthylacetat) farblose Kristalle vom F = 171 bis 174°C erhielt (89 mg); $[\alpha]_{\text{D}} -25,4^{\circ}$ (c 1,08, Dimethylsulfoxid), λ_{max} 240 nm (ϵ 16360).

Weitere Mengen der 17 α -Propionyloxy-17 β -carbonsäure wurden aus den verdampften Mutterlaugen von vorher durch wiederholte Extraktionen mit 5-prozentigem wäßrigem Natriumbicarbonat und Waschen mit Äthylacetat, Ansäuern und Extrahieren mit Äthylacetat erhalten. Dies wurde 2 x durchgeführt, wobei man 0,800 g und 0,262 g 6 β -Fluor-17 α -propionyloxy-17 β -carbonsäure erhielt.

(c) Eine Lösung von 2,966 g 6 β ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure in 8 ml Methanol und 200 ml Benzol wurde mit 1,694 g Tris-(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid behandelt und mit Wasserstoffgas bei Raumtemperatur und bei Atmosphärendruck 93 Stunden behandelt (Aufnahme 262 ml). Die Lösung wurde im Vakuum auf etwa 100 ml konzentriert, mit 50 ml Benzol (als Wäsche) verdünnt und mit 2n-Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die verein-

ten Extrakte wurden mit 200 ml Benzol gewaschen und anschließend mit 6n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 2 angesäuert und die Produkte wurden in Äthylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zu 2,923 g eines Schaums verdampft, der 6 β ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androst-4-en-17 β -carbonsäure enthielt.

(d) 2,906 g des vorstehend hergestellten Materials wurden in Methanol gelöst, auf 0°C gekühlt und mit einem Überschuß von ätherischem Diazomethan behandelt. Einige wenige Tropfen Essigsäure wurden zugesetzt und die Lösung wurde zu einem Schaum verdampft (2,985 g). Dieser wurde in 100 ml Äthylacetat gelöst und mit 5-prozentiger wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft (2,757 g). Die präparative Dünnschichtchromatographie (Chloroform-Aceton, 20 : 1) ergab 3 Komponenten; der am wenigstens polare Schaum (1,420 g) war Methyl-6 β ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carboxylat.

(e) Eine Lösung von 1,420 g Methyl-6 β ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carboxylat in 18 ml Dioxan wurde mit 0,22 ml 50-prozentigem (Gew./Vol.) Bromwasserstoff in Essigsäure behandelt. Nach 48 Stunden wurde die Mischung zu 300 ml Wasser gefügt und das Produkt wurde in Äthylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit 5-prozentiger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und zu einem Schaum verdampft (1,410 g). Die präparative Dünnschichtchromatographie (Chloroform-Aceton 14 : 1) ergab 2 Komponenten; die polarere war der Titel-6 α -Fluorester (0,365 g), die weniger polare war unveränderter 6 β -Fluorester (0,974 g).

Das letztgenannte Material wurde erneut in 12 ml Dioxan gelöst und mit 0,15 ml 50-prozentigem (Gew./Vol.) Bromwasserstoff in Essigsäure behandelt. Nach 66 Stunden ergab eine ähnliche Iso-

lierung des Produkts, gefolgt von Dünnschichtchromatogramm (Chloroform-Aceton, 16 : 1) 2 Komponenten; die polarere war der Titel-6 α -Fluorester (0,557 g).

Die beiden Ansätze (0,365 g und 0,557 g) wurden vereint und 2 x aus Methanol kristallisiert, wobei man 0,423 g einer analytischen Probe vom F = 195 bis 197°C erhielt; $[\alpha]_D^{+44^\circ}$ (c 0,17, Dioxan), λ_{\max} 233,5 nm (ϵ 15730).

Beispiel 5

Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat

Eine Lösung von 0,657 g Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat und 0,546 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon in 50 ml Benzol wurde 7 Tage unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und die Mischung wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (Chloroform/Aceton, 20 : 1) gereinigt. Das Hauptsteroidprodukt war ein Schaum (0,413 g). Durch dreimalige Kristallisation aus Methanol erhielt man 0,273 g der Titelverbindung vom F = 236 bis 238°C; $[\alpha]_D^{+31,6^\circ}$ (c 0,1 Dioxan), λ_{\max} 237,5 nm (ϵ 16200).

Herstellungsverfahren 1

21-Acetoxy-3-benzoyloxy-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methylpregna-1,3,5-trien-20-on

340 ml destilliertes Benzoylchlorid wurden zu einer Lösung von 134 g Betamethasonacetat in 550 ml Pyridin, gekühlt in einem Eisbad, gefügt und die Mischung wurde anschließend in einem thermostatisch kontrollierten Bad 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Die gekühlte Suspension wurde in einem Überschuß von gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat gegossen und das Produkt wurde in Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit 2n-Chlorwasserstoffsäure, wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Der Extrakt wurde im

Vakuum konzentriert und die Kristalle des Enolbenzoats, die sich abschieden (57,9 g), $F = 124$ bis 126°C , $[\alpha]_{\text{D}} -138^{\circ}$ ($c, 1,0$ in CHCl_3), wurden gesammelt und mit Äther gewaschen.

Durch Umkristallisieren einer Probe des Enolbenzoats aus Benzol-Äther erhielt man eine analytische Probe der Titelverbindung vom $F = 124^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} -144^{\circ}$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{max}} 230 \text{ nm}$, ($\epsilon 20200$) und 309 nm ($\epsilon 6880$).

Herstellungsverfahren 2

6 β -Fluorbetamethason-21-acetat (21-Acetoxy-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Etwa 25 g (= etwa 14 ml bei -70°C) Perchlorylfluorid wurden langsam in einem Stickstoffstrom in eine Lösung von 117 g 21-Acetoxy-3-benzoyloxy-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methylpregna-1,3,5(10)-trien-20-on in 400 ml Pyridin (vorher über Selen-dioxid destilliert), das bei 5°C gehalten wurde, geleitet. Der Reaktionskolben war mit einem Kühlfinger-Kondensator bei -70°C ausgerüstet und das überschüssige Perchlorylfluorid wurde eine Stunde unter Rückfluß aus der gerührten Suspension gehalten. Das überschüssige Reagenz wurde mit einem kräftigen Stickstoffstrom entfernt und die Mischung wurde in Eiswasser gegossen und sorgfältig mit Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Die Ausfällung wurde durch Filtrieren gesammelt und bei Raumtemperatur an der Luft getrocknet.

Ein Teil von 90 % des rohen Feststoffs wurde in 500 ml Äthylacetat und 200 ml Wasser, das 30 g Natriummetabisulfit enthielt, suspendiert und anschließend wurden 15 ml Essigsäure zugesetzt. Die Mischung wurde geschüttelt, bis das gesamte Steroid gelöst war und die organische Schicht wurde anschließend abgetrennt, mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Beim Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum hinterblieb ein Rückstand, der zum Teil in warmem Chloroform gelöst wurde. Nach Abtrennung des unlöslichen Materials (5,3 g) wurde das Chloroform zur Trockne verdampft und der re-

sultierende Schaum wurde aus Äthylacetat kristallisiert, wobei man 41,3 g 6 β -Fluorbetamethason-21-acetat als Solvat vom F = 111 bis 112°C erhielt; λ_{\max} 239 nm, ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$, 292), $[\alpha]_D^{+41^\circ}$ (CHCl₃). Nach dem Trocknen bei 150°C im Vakuum hatte es einen Schmelzpunkt von 130°C und die Analyse zeigte annähernd ein Solvat mit einem Mol Äthylacetat.

Herstellungsverfahren 3

6 β ,9 α -Difluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Eine Lösung von 6,184 g 6 β -Fluor-betamethason-21-acetat in 130 ml Äthanol und 130 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 1,651 g Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser behandelt. Die Mischung wurde 80 Minuten gerührt, mit Essigsäure auf den pH-Wert 5 angesäuert und anschließend im Vakuum auf etwa 100 ml konzentriert. 700 ml Wasser wurden zugesetzt und die Mischung wurde in Eis eine Stunde gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 3,998 g der Titelverbindung erhielt.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der Erfindung.

Beispiel A: Mit Wasser mischbare Creme

Aktiver Bestandteil	0,1 % Gew./Gew.
Bienenwachs (weiß)	15,0 % Gew./Gew.
Cetostearylalkohol BPC	7,0 % Gew./Gew.
Cetomacrogol 1000 BPC	3,0 % Gew./Gew.
Flüssiges Paraffin BP	5,0 % Gew./Gew.
Chlorcresol	0,1 % Gew./Gew.
Destilliertes Wasser zur Erzielung von	100 Gewichtsteilen

Das Steroid wurde mit etwas flüssigem Paraffin in der Kugelmühle gemahlen, bis die Teilchengröße zu 95 Zahlenprozent auf

unter 5 μ vermindert war. Das Wasser wurde auf 100°C erwärmt und das Chlorcresol wurde zur Auflösung gerührt und es wurde auf 65°C gekühlt. Das Bienenwachs wurde mit dem Cetostearylalkohol und dem Cetomacrogol zerschmolzen und bei 65°C gehalten. Die Steroidsuspension wurde unter Verwendung des restlichen flüssigen Paraffins zum Spülen zugesetzt. Die Steroid-Ölphase wurde bei 60°C zu der wäßrigen Chlorcresolphase bei 65°C gefügt und es wurde rasch gerührt, während die Emulsion über den Gelpunkt (40 bis 45°C) kühlte. Es wurde mit geringer Geschwindigkeit bis zum Absetzen der Creme gerührt.

Beispiel B: Orale Tablette

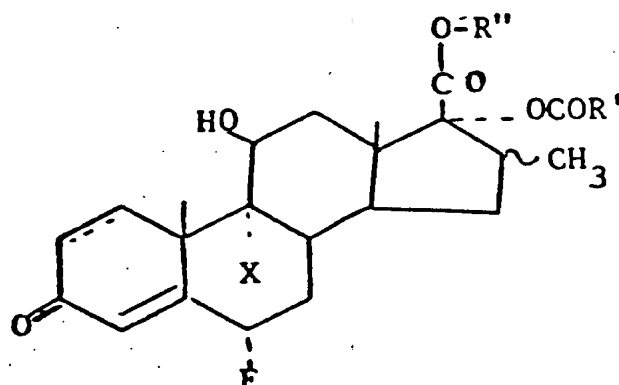
Aktiver Bestandteil	0,5 mg
Lactose	175,5 mg
Maisstärke (getrocknet)	20,0 mg
Gelatine	2,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
Tween 80	Spuren
Gesamtgewicht	200,0 mg

Eine Suspension von 300 mg des aktiven Bestandteils in 2 ml Wasser mit einem Gehalt von 0,1 % Tween 80 wurde 16 Stunden in einem 10-ml-Nylongefäß, das zu etwa 3/4 mit Steatit-Kugeln gefüllt war, vermahlen, bis 90 Zahlenprozent der Teilchen einen Durchmesser von weniger als 5 Mikron mit nicht über 50 Mikron aufwiesen. Die Maisstärke und die Lactose wurden vermischt und durch ein Sieb von 0,251 mm lichter Maschenweite (60 mesh BS) geführt und mit einer 10-prozentigen Gelatinelösung, die eine Suspension des aktiven Bestandteils und die Waschflüssigkeiten des Nylongefäßes enthielt, durch Leiten durch ein Sieb von 1,003 mm lichter Maschenweite (16 mesh BS) granuliert. Die Granulate wurden über Nacht bei 40°C getrocknet, durch ein Sieb von etwa 0,8 mm lichter Maschenweite (20 mesh BS) geführt und mit Magnesiumstearat vermischt und unter Anwendung einer Tablettiermaschine mit flachgeschliffener Stanze mit einem Durch-

messer von 0,78 cm (5/16 inch) tablettiert.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



I

worin X ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellt, R' eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder Isopropylgruppe bedeutet, R'' eine Methyl-, Chlormethyl-, Fluormethyl-, Bromäthyl- oder 2-Fluoräthylgruppe darstellt und eine Einfachbindung oder Doppelbindung bedeutet.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R' eine Äthylgruppe bedeutet.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R'' eine Methyl-, Chlormethyl- oder Fluormethylgruppe bedeutet.

4. Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

5. Fluormethyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carboxylat.

6. Chlormethyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-

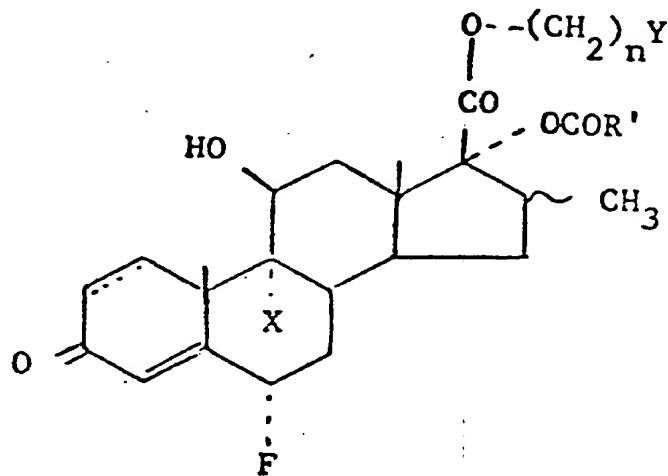
17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carboxylat; Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat; Methyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androst-4-en-17 β -carboxylat.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine entsprechende 17 α -Acyloxy-17 β -carbonsäure (oder funktionelle Äquivalente davon) oder ein entsprechendes 17 α -Hydroxy-17 β -carboxylat zur Erzielung der gewünschten Verbindung der Formel I verestert.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein Salz der 17 β -Carbonsäure mit einer Verbindung der Formel R"Y verestert wird, worin R" wie in Anspruch 1 definiert ist, und Y einen ersetzbaren Substituenten darstellt.

9. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das entsprechende 17 α -Hydroxy-17 β -carboxylat durch Umsetzung mit einer geeigneten Carbonsäure oder einem Säurehalogenid oder -anhydrid davon verestert wird.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R" eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Brommethyl- oder 2-Fluoräthylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



II

worin X, R' und wie in Anspruch 1 definiert sind und n 1 oder 2 ist und Y einen ersetzbaren Substituenten darstellt, mit einer Verbindung umgesetzt, die dazu dient, die Gruppe Y durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom zu ersetzen, wenn n die Bedeutung von 1 hat, oder durch ein Fluoratom, wenn n die Bedeutung von 2 hat.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin eine Einfachverbindung darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin eine Doppelbindung bedeutet, partiell reduziert.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin eine Einfachbindung darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine entsprechende 6 β -Fluorverbindung epimerisiert.

13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die 6 β -Fluorverbindung der Formel I durch Umwandlung einer entsprechenden 6-Wasserstoffverbindung in einen 3-Enolester oder -äther davon, der anschließend mit einem elektrophilen Fluorierungsmittel zur Erzielung der entsprechenden 6 β -Fluorverbindung behandelt wird, die dann zur Entfernung der 3-Enolester- oder -äther-Schutzgruppe hydrolysiert wird, hergestellt.

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin eine Doppelbindung bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin eine Einfachbindung bedeutet, dehydriert.

15. Pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zusammen mit mindestens einem pharmazeutischen Träger oder Excipienten bzw. üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

16. Zusammensetzung gemäß Anspruch 15, angepaßt zur topischen Verabreichung.